

ETOMIDATE

Ein neues i.V. Hypnotikum zur Narkoseeinleitung

Eine klinische Prüfung

Detloff Schulz-Merkel

1975

Aus der Anaesthesieabteilung der
(Vorstand : Prof. Dr. A. Doenicke)
Chirurgischen Poliklinik
der Universität München
Direktor : Prof. Dr. F. Holle

E t o m i d a t e

Ein neues i.V. Hypnotikum zur Narkoseeinleitung.
Eine klinische Prüfung.



Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt

an einer Höheren Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Detloff Schulz-Merkel

München 1974



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Berichterstatter:	Prof. Dr. F. Holle
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. A. Doenicke
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 19.12.1975

Verzeichnis

1. Einleitung
2. Kurze Geschichte der Stadt
3. Beschreibung der Stadt
4. Geschichte
5. Verwaltung
6. Bevölkerung
7. Wirtschaft
8. Kultur
9. Sport
10. Verkehr
11. Gesundheit
12. Soziales
13. Umwelt
14. Politik
15. Literatur
16. Musik
17. Kunst
18. Wissenschaft
19. Religion
20. Familie
21. Bildung
22. Freizeit
23. Sport
24. Kultur
25. Politik
26. Wirtschaft
27. Soziales
28. Umwelt
29. Gesundheit
30. Verkehr
31. Verwaltung
32. Bevölkerung
33. Geschichte
34. Beschreibung der Stadt
35. Kurze Geschichte der Stadt
36. Einleitung

Meiner Frau

Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung
A	Klinischer Großversuch n = 3 609 Patienten
II.	Pharmakon und Methodik
III.	Ergebnisse
	1) Kreislauf
	a) RR
	b) HF
	2) Nebenwirkungen
	a) Injektionsschmerzen
	b) Abwehrbewegungen (Myoklonien)
IV.	Statistische Auswertung der Ergebnisse
B	Klinische Studie zur Frage der Praemedikation
I	Methodik
II	Ergebnisse
	1) Spontanbewegungen
	2) Kreislauf
	a) RR
	b) HF
III	Statistische Auswertung der Ergebnisse
C	Diskussion
D	Zusammenfassung
E	Literaturverzeichnis
F	Abbildungen
G	Tabellen

Einleitung

1971 wurde nach tierexperimentellen Untersuchungen Etomidate, eine neue stark hypnotisch wirksame Substanz von Janssen et al (1) vorgestellt.

Die ersten Versuche an Ratten, später an Hunden, Schweinen, Menschenaffen ergaben eine hohe Sicherheitsbreite. DL_{50} ist 30 fach höher als ED_{50} . Das bedeutet in der Praxis, daß die Hypnosedauer bei der Anwendung der höchsten therapeutischen ED auf das 50-fache verlängert werden kann.

Im März 1972 wurde Etomidate zum erstenmal von Doenicke (2) und Mitarbeitern am Menschen erprobt. Es zeigten sich keine Nachteile gegenüber den sonst gebräuchlichen Pharmaka, so daß die weitere klinische Untersuchung gerechtfertigt erschien.

In einer ersten klinischen Vergleichsuntersuchung (3,4) erwies sich Etomidate als weitgehend kreislaufindifferent. Dabei konnte auch keine Histamin-Freisetzung (18) festgestellt werden. In mehreren nachfolgenden Studien wurde das Kreislaufverhalten (4), die Blutgase (3), die Myokardfunktion (5), die Hirnfunktion und Toleranzbreite (6) von Etomidate untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen rechtfertigten eine weitere klinische Prüfung.

Die Aufgabe dieser Arbeit ist es zum einen, in einem klinischen Großversuch alle Auffälligkeiten zu registrieren und statistisch auszuwerten, zum anderen in einer klinischen Studie zu klären, ob die Praemedikation mit Diazepam von Vorteil ist oder nicht.

II Pharmakon

Etomidate (R 26 490) ist ein Äthyl - 1 - (methyl-benzyl)
imidazol - 5 - carboxylat ($C_{14} H_{16} N_2 O_2$) mit einem Mole-
kulargewicht von 244, 28 (1).

Es ist das Dextroisomer von R 7 405 - Hydro-Chlorid (8)
in Form der freien Base und wird durch Esterasen, bzw. Hydro-
lasen verseift.

Es erscheint als ein weißes bis gelbliches kristallines Pulver
mit einem Schmelzpunkt von $65 - 70^{\circ} C$, das in Wasser fast un-
löslich, allerdings in Lösungen von Organischen und mineralischen
Säuren (p_h unter 3) sowie in Propylglykol (9) löslich ist.

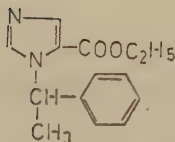
Strukturformel:

d-ETOMIDATE

ethyl-1- (α-methyl-benzyl)imi-
dazole-5-carboxylate

STRUKTURFORMEL

MOL-GEWICHT



244, 28

Zur Praemedikation wurden folgende Pharmaka verwendet:

Atropinsulfat:

als Vagolytikum.

Erwünschte Wirkungen sind:

- a) Erweiterung der Bronchien
- b) Hemmung der Bronchial- und Verdauungsdrüsen-
sekretion
- c) Verminderung der Magendrüsensekretion

Thalamonal :

wurde nur sehr selten verwendet. Es ist ein Gemisch aus einem stark wirksamen Analgetikum: Fentanyl und D₂H₂; einem Neuroleptikum. Es bewirkt psychische Ruhe, Apathie, Schweregefühl, Somnolenz und eine Herabsetzung der Reflexerregbarkeit. Es werden als Nebenwirkung je nach Dosierung eine leichte Pulsverlangsamung, eine geringe Blutdrucksenkung und eine atemdepressorische Wirkung beschrieben.

Galamin (Flaxedil) 20 mg

oder Diallylnortoxiferin (Alloferin^R 1 - 2 mg) wurde 3 Minuten vor Narkosebeginn verabreicht, wenn anschließend Suxamethonium, als depolarisierendes Relaxans zur Intubation gegeben wird. Beide Substanzen sind kompetitive Hemmstoffe an der muskularen Endplatte.

Suxamethonium (Lysthenon^R)

wird vor der Intubation zur Depolarisierung der Endplatten gegeben .

Die Suxamethoniumwirkung tritt rasch ein ca 30 sec. nach i.V. Injektion. Die Apnoe hält ca. 3 bis 6 Minuten an.

II. Methode (d. klin. Großversuches)

Diese Zahl setzt sich aus dem Patientengut der Universitäts-Poliklinik München des Kreiskrankenhauses Rosenheim, Landsberg und Bad Heersfeld zusammen. Von Sommer 1972 bis Herbst 1973 wurden 3 609 Narkosen mit Etomidate vorgenommen.

Diese Narkosen wurden als Kombinationsnarkosen mit Etomidate zur Einleitung durchgeführt. Diazepam wurde in der Einleitung wahlweise verwendet.

An der Poliklinik der Universität München wurde meistens nach folgendem Schema verfahren:

Am Abend vor dem Eingriff erhielt der Patient 10 mg Diazepam p.o. oder 0,1 mg Phenobarbital + 25 mg Promethazin ebenfalls p.o.

Am Morgen darauf wurden dem Patienten ca. 1 Std. vor Narkosebeginn 25 mg Promethazin und 7,5 bzw. 15 mg Piritramid im injiziert.

Zur Narkoseeinleitung bekam der Patient ca. 8 Min. vor dem Einleitungshypnotikum Etomidate, Atropin i V.

In den meisten Fällen wurde in München den Patienten 5 Minuten vor der Gabe von Etomidate Diazepam 1mg / 10 kg KG appliziert, darauf folgte 2 Minuten später Gallamin und dann Etomidate, das in 60 " injiziert wurde.

Unmittelbar darauf wurde Suxamethonium verabreicht. Nach erfolgter Intubation wurde die Narkose mit einem Gasgemisch von O_2 / N_2O und Halothane weitergeführt. Zur Analgesie wurde meist Fentanyl und postoperativ Piritramid verwendet.

Die Wahl des Medikamentes und die Dosierungsmenge wurde in den Narkosejournalen festgehalten (Abb 1).

Über jede Narkose wurde ein genaues Protokoll geführt, in das, neben den verabreichten Pharmaka, den Blutdruckwerten und der Herzfrequenz alle Vorkommnisse während der Einleitung und Aufrechthaltung der Narkose genau eingetragen wurden. Abb 1 zeigt ein Journal, wie es an der Univ. Poliklinik in München verwendet wird. Alle besonderen Vorkommnisse werden am rechten Rand eingetragen. Diese Protokollführung machte es möglich, alle Fälle auszuwerten. Bei der Auswertung wurden berücksichtigt:

- 1) Das Kreislaufverhalten der Patienten
- 2) Besonderheiten wie Abwehrbewegungen u.
Injektionsschmerzen.
- 3) Dosierung in mg/kg KG der verwendeten Pharmaka

III Ergebnisse:

Da über die Dosierung von Etomidate nicht genügend Erfahrung bestand, wurde die günstigste Injektionsmenge von jedem Anästhesisten selbst ermittelt. Schon nach kürzester Zeit stellte sich eine einheitliche Injektionsmenge heraus.

(Abb 2) zeigt die Verteilung der verwendeten Injektionsmengen.

Das errechnete Durchschnittsgewicht aller 3 609 Patienten lag bei 67,8 kg.

Wie erwartet, war die zur Einleitung benötigte Menge Etomidate nach Prämedikation mit Diazepam geringer (Abb 2).

Das Maximum der verwendeten Dosierung lag

mit Diazepam (1 mg/10 kg KG) bei	ohne Diazepam bei
0,16 - 0,20 mg / kg KG Etomidate	0,21 - 0,25 mg / kg KG Etomidate.

Wenige Patienten benötigten mehr als 0,25 mg / kg KG Etomidate; d.h.

8 % mit Diazepam	0,26 - 0,30 mg / kg KG Etomidate
10 % ohne Diazepam	0,26 - 0,30 mg / kg KG Etomidate
1 % mit Diazepam	0,30 - 0,35 mg / kg KG Etomidate
2 % ohne Diazepam	0,30 - 0,35 mg / kg KG Etomidate
1 % ohne Diazepam	0,36 - 0,40 mg / kg KG Etomidate

Es konnte nicht überprüft werden, ob die Patienten nicht auch schon mit einer geringeren Dosis eingeschlafen wären oder nur der Rest mitgegeben wurde um zum Intubieren bzw. Einlegen des Magenschlauches längere Zeit zu haben.

Da der Blutdruck und die Herzfrequenz nur in fünfminütigem Abstand vom Anästhesisten eingetragen wurden, können in dieser Arbeit keine genauen Angaben über das exakte Kreislaufverhalten der 3 609 Patienten gemacht werden. Wie aber Abb 3 zeigt, blieb bei 71 % aller Patienten die Herzfrequenz in den letzten 5 Minuten vor Injektion des Hypnotikums stabil. Bei 10 % stieg die Herzfrequenz um 10, bei 8 % um 20, bei 3 % um 30 und nur bei 2 % um mehr als 30 Schläge pro Minute an.

Dieses starke Ansteigen der Herzfrequenz kann bei der Mehrheit der Patienten sicher auf Atropin bzw. die psychische Komponente, nämlich Narkose- bzw. Operationsangst, zurückgeführt werden.

Eine Verlangsamung der Herzfrequenz um 10 Schläge / Min. konnte bei 3 %, um 20 bei 2 % und um 30 Schläge / Min. bei nur 1 % festgestellt werden.

Die Veränderung der Herzfrequenz während der ersten 10 Minuten nach Injektion von Etomidate ist natürlich auch teilweise durch die Intubation und bei Oberbauchoperationen die Verlegung des Magenschlauches zu erklären. Beide Manipulationen beeinflussen beträchtlich die Herzfrequenz und den Blutdruck.

1969 stellte Timori und Widdicombe (10) fest, daß bei Reizung der Trachea, hervorgerufen durch die Intubation, beträchtliche Mengen von Katecholaminen ausgeschüttet werden. Dies erklärt den Herzfrequenz- und Blutdruckanstieg nach Intubation.

Dennoch war auch hier das Kreislaufverhalten der Patienten, deren Narkose mit Etomidate eingeleitet wurde erstaunlich stabil, wie schon von Doenicke et al (5) festgestellt wurde.

67 % aller Patienten zeigten keine Veränderung der Herzfrequenz (Abb 11).

Herzfrequenzanstieg 5 Min. vor Etomidate und Intubation:

10 P/Min	=	8 % d. Pat.
20 P/Min	=	3 % d. Pat.
30 P/Min	=	1 % d. Pat.

Herzfrequenzverlangsamung 5 Min. vor Etomidate und Intubation:

10 P/Min	=	15 % d. Pat.
20 P/Min	=	4 % d. Pat.
30 P/Min	=	2 % d. Pat.

Aus dem Journal (Abb 1) wird ersichtlich, daß sofort nach der Applizierung von Succinylcholin eine kurze Zeit mit $N_2O - O_2$ und Halothane angeflutet wird. Diese $N_2O - O_2$ - Halothane - Beatmung wird sofort nach der Intubation fortgesetzt, so daß bereits in den ersten 10 Minuten nach Injektion von Etomidate eine gewisse kreislaufdepressorische Wirkung durch Halothane eintritt.

Folgende Blutdruckveränderungen 5 Min. vor Etomidate war auf den Journalen vermerkt (Abb 3):

Bei 68 % der Patienten blieb der Blutdruck völlig stabil.

Blutdruckenstieg 5 Min. vor Etomidate und Intubation :

10 mm HG	=	10 %
20 mm HG	=	8 %
30 mm HG	=	4 %
mehr als 30 mm HG	=	2 %

Blutdrucksenkung :

10 mm HG	=	3 %
20 mm HG	=	4 %
30 mm HG	=	1 %

Diese Blutdrucksenkungen fanden sich größtenteils bei Patienten die außer Gallamin (Flaxedil^R) auch Diazepam in der Vorbereitung erhalten hatten.

10 Minuten nach Etomidate zeigten 72 % der Patienten keine Blutdruckveränderung.

Blutdruckanstieg 10 Min. nach Etomidate und Intubation (Abb 4):

10 mm HG	=	3 %
20 mm HG	=	4 %
30 mm HG	=	2 %

Blutdrucksenkungen waren äußerst selten.

Blutdrucksenkungen 10 Min. nach Etomidate und Intubation:

10 mm HG	=	9 %
20 mm HG	=	7 %
30 mm HG	=	2 %

Nur 1 % der Patienten hatten einen Rückgang des arteriellen Blutdruckes von knapp über 30 mm HG.

Bei dem Rest mit Blutdruckabfällen um mehr als 30 mm HG begann dieser frühestens 5 Min. nach Etomidate und Intubation und zwar vorwiegend bei hohen Halothane-Konzentrationen. Konzentration von über 1,5 Vol % .

Es stellte sich heraus, daß alle mit Etomidate eingeleiteten Narkosen zur Anflutung und Aufrechterhaltung wenig Halothane benötigten, nämlich zur Anflutung durchschnittlich 1 Vol % und zur Aufrechterhaltung zwischen 0,3 und maximal 0,7 Vol %.

Injektionsschmerzen

180 Patienten, (5 %), klagten über Schmerzen an der Injektionsstelle. Dies führt auf eine Reizung der Venenintima zurück, welche wahrscheinlich durch den niedrigen pH des Lösungsmittels zustande kommt. Nachdem in dem laufenden Versuchsjahr wiederholt das Lösungsmittel verbessert bzw. geändert worden ist (11), treten diese Schmerzen nur noch selten auf, während bei den ersten 80 Etomidate Narkosen noch 23 % über ein Brennen klagten (11).

Eine Phlebitis der betroffenen Vene wurde nie beobachtet. In vier Fällen wurde Etomidate versehentlich para gegeben, auch hier entwickelten sich weder Phlebitiden noch Nekrosen. Diese vier Patienten klagten lediglich während der ersten Minute über ein Brennen an der Injektionsstelle.

Ähnliche Häufigkeiten waren in den Journalen auch im Bezug auf die Muskelbewegungen festzustellen. Anfangs wurden von den Anästhesisten häufiger Muskelbewegungen eingetragen, später immer weniger. Doenicke (11) sprach bei den ersten 80 Fällen von 20 - 25 %.

Abwehrbewegungen:

Abb 5 zeigt, daß die Zahl der Spontanbewegungen wesentlich zurückgegangen ist. Dies hängt deutlich von der Dosierung des Hypnotikums ab. Während bei einer Dosierung von 0,10 - 0,15 mg/kg KG noch bei 1,8 % der Patienten Spontanbewegungen beobachtet wurden war dies bei 0,20 mg / kg KG nur noch bei 1,2 % der Fall.

Wurden höhere Dosierungen verwendet so gingen die Spontanbewegungen noch weiter zurück. So fand man bei

	0,25 mg/kg KG nur noch	0,6 %
bei	0,30 mg/kg KG nur noch	0,4 %

Bei den wenigen noch höheren Dosierungen sind keine Spontanbewegungen aufgefallen. (Abb 5). Bei vorheriger Verwendung von Diazepam jedoch ist die Anzahl der Spontanbewegungen wie folgt zurückgegangen:

Bei 0,10 - 0,15 mg / kg KG fand man	0,25 %
bei 0,16 - 0,20 mg / kg KG fand man	0,07 %
bei 0,21 - 0,25 mg / kg KG fand man	0,05 %
bei 0,26 - 0,30 mg / kg KG fand man	0,02 %

Diese Beobachtung wird auch, bei der klinischen Studie, bei der 50 Narkosen mit Diazepam in der Praemedikation zu 50 ohne Diazepam gegenübergestellt wurden, bestätigt.

Seit längerer Zeit wird an der Universitäts Poliklinik in München fast ausschließlich Diazepam verwendet. Allergische Reaktionen waren in keinem der Journale vermerkt. Bei 38 Pat. wurde eine Hautrötung bzw. Erythem bemerkt, die eindeutig dem Succinylcholin zugeschrieben werden muß. Solche Reaktionen treten, wie häufig in der klinischen Studie zu beobachten war, sofort nach der Succinylcholininjektion auf und gehen meist auch ohne Medikation nach wenigen Minuten wieder zurück.

IV. Statistische Auswertung:

Sowohl Doenicke als auch Schmidinger, Schellenberger und Spiess legten der Wahl der Patienten für diesen klinischen Großversuch keine besonderen Auswahlkriterien zugrunde.

Die Altersverteilung in Abb 6 zeigt, daß vom Kleinstkindalter bis in Senium alle Altersschichten vertreten waren. Das Maximum lag bei 31 - 40 Jahren mit 18,4 %. Die anderen Alters-Gruppen weichen, nur gering von diesem Wert ab. Wie erwartet, ist der Anteil der 0 - 10 Jahre alten Kinder am Gesamt-Kollektiv von $n = 3\ 609$ mit 4,2 % sehr gering. Ab dem sechzigsten Lebensjahr geht auch die Beteiligung des Seniums zurück. Dies liegt zum großen Teil auch daran, daß im höheren Alter oft eine Neuroleptanalgesie vorgezogen wurde. Die Einleitung der NLA durch Etomidate, der Doenicke (13) eine große Bedeutung zumißt, wird in einer eigenen Arbeit (14) behandelt. Etomidate wurde in allen Gebieten der Chirurgie angewandt. (Abb 7).

Die geringe Beteiligung der Kopf- und Halschirurgie liegt zum einen daran, daß an keinem der beteiligten Häusern Neurochirurgie betrieben wird, zum anderen daran, daß vor allem an der Poliklinik München die Eingriffe in der HNO-Abteilung meistens in Neuroleptanalgesie durchgeführt werden. Die hohe Beteiligung der Extremitätenchirurgie ist unter anderem durch die vielen Unfallverletzten und das hohe Operationsaufkommen der Orthopädie zu erklären.

Die übrigen chirurgischen Teilgebiete weichen, wie Abb 8 zeigt, in ihrer Beteiligung am Gesamt-Patientengut nur wenig von einander ab.

Die Übersicht über die Narkosedauer (in Abb 14) zeigt, daß allein 20 % der 3 609 Patienten eine Kurznarkose von unter 30 Minuten erhielten. Der größte Teil der Narkosen dauerte zwischen 30 und 110 Minuten.

Im Einzelnen:

0,5	-	1 Std.	-	29 % d. Narkosen
1	-	2 Std.	-	31 % d. Narkosen
2	-	3 Std.	-	17 % d. Narkosen
3	-	5 Std.	-	2,5 % d. Narkosen
Über		5 Std.	-	0,5 % d. Narkosen

B. Klinische Studie zur Frage der Praemedikation

I. Methodik:

Zur Klärung der Frage, ob die Verabreichung von Diazepam in der Praemedikation vor Etomidate angezeigt sei oder nicht, wurde Februar 1973 eine Studie begonnen.

Abb 12 zeigt die Altersverteilung dieser klinischen Studie. Mit ihrer Hilfe wird nachgewiesen, daß die Patientenauswahl so zufällig war, daß in allen Altersgruppen beide Kollektive gleichmäßig vertreten sind. Lediglich bei den 30 bis 40 jährigen sind die ohne Diazepam behandelten um 2,5 % stärker vertreten. Nur ein Patient war über 80 Jahre alt. Er wurde mit Diazepam praemediziert.

Wie schon in dem klinischen Großversuch, so wurden auch in der Studie die Operationsgebiete nicht ausgewählt. Sie waren ebenso zufällig wie die Patientenauswahl. Beide Patientengruppen finden sich (Abb 13) in allen Operationsgebieten und sind auch immer nahezu gleichstark gruppiert.

Bei 100 Patienten wurde das Kreislaufverhalten während der Einleitung untersucht, nach Schmerzen an der Injektionsstelle gefragt und auf Muskelbewegungen geachtet.

Der Blutdruck wurde nach Riva Rocci gemessen, und zwar von einem Ausgangswert beginnend alle 60 ", ebenso der Puls der, alle 30 " gezählt wurde. Bei Operationen, bei denen ein Monitor angeschlossen war, wurde die Herzfrequenz dem mitgeschriebenen EKG entnommen.

Alle Messungen und Beobachtungen wurden immer von ein und derselben Person gemacht. Durch diese Maßnahme wollte man die individuelle Meßfehlerquote auf eine Person beschränken.

Die Patienten waren nicht ausgewählt und die Einleitung, d. h. ob mit oder ohne Diazepam, täglich geändert.

Da die Orthopädie zweimal in der Woche ein reiches Operationsprogramm absolvierte, mußten diese beiden Nachmittage gesondert behandelt und gewertet werden.

Alle Messungen sind in ein besonderes Formblatt wie Abb 8 zeigt, eingetragen worden. Dort finden sich auch die applizierten Pharmaka und deren Dosierung. Beobachtungen wie Muskelbewegungen, Tremor, lokale oder generelle Hautrötung wurden ebenfalls vermerkt.

II Ergebnisse :

1.) Spontanbewegungen

In der Tabelle 1 werden neben den Spontanbewegungen auch alle anderen Auffälligkeiten wie Brennen an der Injektionsstelle, Singultus und Hautrötung auf Suxamethonium aufgeführt. Da nach Doenicke et al (17) die Wirkung von Etomidate, so fern keine Nachinjektion erfolgt, 3 Minuten nach der Injektion abflacht, wurden die beobachteten Spontanbewegungen in Bewegungen vor und nach der dritten Minute eingeteilt. Ebenso mußten spontan geäußerte Injektionsschmerzen von jenen, die erst auf Befragen angegeben wurden, getrennt werden.

Mit Diazepam in der Praemedikation wurden signifikant weniger Spontanbewegungen beobachtet : Mit Diazepam 2, ohne Diazepam 15. Jeweils ein Patient bewegte sich erst 3 Minuten nach der Injektion von Etomidate.

Insgesamt gaben 17 Patienten ein Brennen an der Injektionsstelle an. Sechs gehörten zu der Gruppe mit Diazepam in der Praemedikation, elf zu der ohne Diazepam. Zehn Patienten gaben erst auf Befragung Injektionsschmerzen an. Singultus konnte bei Patienten mit Diazepam nicht, bei Patienten ohne nur nach Ablauf der 3. Minute nach Etomidate beobachtet werden.

Hautrötungen und Exantheme konnten weder mit noch ohne Diazepam nach Etomidateinjektion festgestellt werden. Dies erscheint auch erklärlich, da Etomidate nach Doenicke et al (18) kein Histamin frei zu setzen scheint. Nach Suxamethonium wurden 13 Hautrötungen verzeichnet. Sechs entfallen auf die Patienten mit, sieben auf die ohne Diazepampraemedikation.

Ein Exanthem in der Patientengruppe ohne Diazepam wurde angegeben.

2. Kreislauf

Wie die Abb 9 zeigt, ist das Kreislaufverhalten nach Etomidate sehr stabil. Die genauen Blutdruckmittelwerte, mit Standardabweichung und der Angabe der Signifikanz sind in den Tabellen 2, 3, 4, 5, 6, 7 im Anhang aufgeführt.

Nach Injektion von Atropin in der 1. Minute ist der Blutdruck leicht abgesunken, die Herzfrequenz angestiegen.

Bei beiden Patientengruppen stellt sich nach Etomidate ein leichter, aber signifikanter Blutdruckanstieg ein.

Der systolische Blutdruck steigt bei der Gruppe ohne Diazepam (Tabelle 2) von 138 mm HG (Mittelwert) auf 144 mm HG, fällt dann aber sofort unter der kreislaufdepressorischen Wirkung von Halothane ab. Dieser Blutdruckanstieg ist mit 6 mm HG äußerst gering, die Herzfrequenz bei der gleichen Patientenauswahl (also ohne Diazepam) nahezu stabil. (Tab. 4). Das Verhalten der diastolischen Blutdruckwerte ist ebenso weitgehend linear (Tab. 3).

Nachdem die Halothane - N_2O - O_2 Beatmung begonnen wurde, fiel bei allen Patienten der Blutdruck mehr oder minder stark ab.

(s. Abb 9 und die Tabellen 2, 3, 5, 6).

Die Herzfrequenz der Patienten ohne Diazepam bleibt auch nach Halothaneanflutung relativ stabil (Abb 9) (Tabelle 4). Nur der letzte angegebene Wert fällt aus der Wertung, was auch die Signifikanz zeigt.

Der Verlauf des systolischen, des diastolischen Blutdruckes und der Herzfrequenz zeigt, daß das Kreislaufverhalten der Patienten mit Diazepam stabiler ist. Dies zeigen auch die errechneten Mittelwerte (Tabelle 5, 6, 7). Auch hier steigen nach Atropin der systolische Blutdruck und die Herzfrequenz etwas an.

Auf die Injektion von Diazepam ist in allen drei Parametern keine Veränderung zu beobachten. Hier tritt sicher wieder Atropinsulfat als maskierender Faktor in Erscheinung. Von 146 mm HG - gemessen unmittelbar nach Injektion von Atropin steigt der systolische Blutdruck auf maximal 150 mm HG.

Die Herzfrequenz nimmt nach Injektion von Etomidate, wie schon von Doenicke et al (4) beschrieben, um wenig Herzschläge pro Minute zu. Dies ist auch bei den Patienten mit Diazepampraemedikation der Fall. Dort nimmt die Herzfrequenz um insgesamt 5 H/min. zu (Tabelle 7) (Abb 9). Nach der Anflutung mit Halothane fällt die Herzfrequenz - um 3 H/min - geringfügig ab.

III. Statistische Auswertung der Ergebnisse:

Die statistische Ausrechnung erfolgte nach Folgenden mathematischen Formeln.

Wenn n Meßwerte durch $x_1, x_2, x_3 \dots x_n$ symbolisiert werden, dann ist das arithmetische Mittel $\bar{x}$

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

Wenn Meßwerte mehr als einmal auftreten, dann seien

$f_1, f_2, f_3 \dots f_k$ die Häufigkeit der Meßwerte $x_1, x_2, x_3 \dots x_k$
 $\bar{x}$ das arithmetische Mittel ist dann.

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^k f_i x_i$$

Die Standardabweichung s ist für ungruppierte Werte:

$$s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

Die Standardabweichung s ist für gruppierte Werte:

$$s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^k f_i (x_i - \bar{x})^2}$$

$$n = \sum_{i=1}^k f_i$$

C Diskussion

Die Beobachtung an 3 609 nicht ausgewählten Patienten zeigt, daß sich Etomidate wie den vorausgegangenen Untersuchungen (4, 5, 6, 9, 19) auch in der Klinik bewährt hat. Auch heute, nachdem Doenicke et al ca. 6 000 Narkosen mit Etomidate überblicken können, ist kein Narkosezwischenfall mit Etomidate bekannt.

Die beobachtete Kreislaufstabilität (Abb 3, 4, 10, 11, 9) läßt Etomidate dem vergleichbaren Propanidid überlegen erscheinen. Bei letzterem fanden schon 1965 Wirth und Hoffmeister (21) Blutdruckabfälle und im selben Jahr Henschel und Buhr (22) Pulsfrequenzanstiege bis zu 64 % und ein Absinken der Blutdruckwerte um 30 %. Diese Blutdrucksenkungen, die auf ein Absinken des gesamten peripheren Gefäßwiderstandes und auf eine Myocarddepression zurückgeführt werden, haben unter anderen Beer und Soga (23) veranlaßt, die Anwendung von Propanidid bei herz- und kreislauf-

geschädigten Patienten in Frage zu stellen.

Doenicke et al (5) finden bei Prüfung der Myokardfunktion und des Kreislaufverhaltens, daß die Herzfrequenz sich nach Etomidate kaum verändert. Etomidate schneidet hier im Vergleich mit Methohexital und Propanidid eindeutig am besten ab.

Nachdem die Kreislaufwerte nur alle 5 Minuten in das Anästhesiejournal (Abb 1) eingetragen wurden - allein Unregelmäßigkeiten wurden gesondert notiert - war es nur möglich, Veränderungen der Herzfrequenz und des Blutdruckes 5 bzw. 10 Minuten nach Etomidate und Intubation zu untersuchen (Abb 3, 4, 10, 11).

In diesen Werten sind aber Kreislaufveränderungen, bedingt durch die Irritationen des Halssympathikus während der Intubation - wie schon von Tomori et al (10) beschrieben - , und die blutdruckdepressorische Wirkung von Halothane enthalten. (Abb 4, 9).

Etomidate hat sich in der klinischen Prüfung als kreislaufstabil und daher auch für herz- und kreislaufgeschädigte Patienten geeignet bewiesen. Auch solche Patienten waren in großer Zahl (n = 809) an dem Kollektiv n = 3 609 beteiligt.

Die klinische Studie erhärtete diese Angaben. Nachdem alle 60 Sek. Blutdruck und Herzfrequenz registriert wurden.

Bei der Betrachtung von Abb 9 fällt das nahezu lineare Verhalten aller Parameter auf, sowohl des Blutdruckes als auch der Herzfrequenz bei dem Patientenkollektiv, das mit Diazepam

praemediziert wurde. Auch dieses Kollektiv beinhaltet wieder (n = 7) herz- und kreislaufgeschädigte Personen.

Dies zeigt, daß das Kreislaufverhalten nach Etomidate durch die Praemedikation von Diazepam unverändert bleibt.

Ein wichtiger Grund, Diazepam zur Praemedikation zu empfehlen, ist der Rückgang der Spontanbewegungen bzw. Myoklonien (Abb 5) : Ohne Diazepam in der Praemedikation zeigten 16 Patienten Myoklonien mit Diazepam nur 2.

Hier muß jedoch gesagt werden, daß bei der klinischen Studie die Dosierung von Etomidate mit 0,20 mg /kg KG standardisiert worden ist. Doenicke et al (6) fand nach klinischer Erfahrung, daß die Vertiefung des Schlafes und somit eine größere Sicherheit zur Intubation, mit Sodiserhöhung plus Diazepam und Fentanyl in der Praemedikation leicht zu erreichen ist.

Nach allen 100 Narkosen während der Studie wurden die subjektiven Empfindungen von den Patienten nach Etomidate als angenehm beschrieben.

Nachdem sich Etomidate als Einleitungshypnotikum bei der $N_2O - O_2$ - Halothane Narkose sowohl in der klinischen Prüfung als auch in der experimentellen Untersuchung bewährt hat, ist zu erwarten, daß Etomidate bei der Neuroleptanalgesie noch an Bedeutung gewinnen wird.

D. Zusammenfassung

- 1.) Es wurden 3 609 Kombinationsnarkosen mit Etomidate als Einleitungskurzhypnotikum untersucht. Die meist verwandeten Dosierungen lagen zwischen 0,20 und 0,25 mg /kg KG, die Injektionszeit betrug 60 ".
- 2.) Etomidate erwies sich auch in der klinischen Erprobung (n = 3 609) als ein komplikationsloses Kurzhypnotikum. Da keine Histaminfreisetzung erfolgt, wurden keine Hautrötungen und Erytheme beobachtet.
- 3.) Die Anzahl der Spontanbewegungen ist wesentlich geringer als bei anderen vergleichbaren i.v. Kurzhypnotika. Wird bei der Einleitung Diazepam appliziert, geht die Zahl der Spontanbewegungen bzw. Myoklonien auf unter 0,25 % zurück. Durch Steigerung der Dosierung auf 0,20 mg Etomidate pro KG Körpergewicht läßt sich die Zahl der Bewegungen sogar auf 0,02 % drücken. Dies ist signifikant weniger als ohne Verabreichung von Diazepam.
- 4.) In beiden Fällen, sowohl in der klinischen Prüfung (n = 3 609) als auch in der klinischen Studie (n = 50 mit Diazepam plus n = 50 ohne Diazepam) war ein nahezu kreislaufkonstantes Verhalten aller Patienten zu verzeichnen. Blutdruckstürze und Narkosezwischenfälle nach Etomidate wurden bis heute nicht beobachtet. Da das Patientenkollektiv mit Diazepam einen signifikant konstanteren Blutdruck sowohl systolisch als auch diastolisch, und eine konstantere Herzfrequenz als das Kollektiv ohne Diazepam in der Praemedikation zeigte, ist auch aus diesem Grund die Applikation von Diazepam in der Praemedikation angezeigt.

Summary

- 1) 3,609 combination-narcoses with etomidate as an initial short-acting hypnotic agent were tested. The doses mostly used were between 0.20 and 0.25 mg/kg, the injection time being 60''.
- 2) In the clinical test (n = 3,609) etomidate proved to be a short-acting hypnotic agent without complications. As no histamin was released, no skin-reactions and no erythema were observed.
- 3) The number of spontaneous movements is significantly smaller than with other comparable i.v. short-acting hypnotics. If diazepam is used in the initial stage, the number of spontaneous movements resp. myocloni sinks to below 0.25 percent. If the dosage of etomidate is increased to 0.20mg/kg, the number of movements can even be reduced to 0.02 percent. This is significantly less than without application of diazepam.
- 4) In both cases, in the clinical test (n = 3,609) as well as in the clinical study (n = 50 with diazepam, plus n = 50 without diazepam) the patients showed an almost steady blood-circulation. Neither sudden drops in blood-pressure nor unexpected incidents during the anaesthetic have been observed up to now. As the group of patients with diazepam showed a significantly steadier blood-pressure both in the systole and in the diastole, and a steadier rate of heart-beat than the group without diazepam in the pre-medication, the application of diazepam is advisable also for this reason.

Literaturverzeichnis

- 1 Janssen, P.A.J. , Niemegeers, C.J.E., Schellekens, K.H.L., Lenaerts, F.M. : Etomidate, R- (+) - Ethyl - (methylbenzyl) imidazole - 5 - carboxy (R16659).
Arzneimittelforsch. (Drug. Res.) 21, 1234 (1971).
- 2 Doenicke, A. : Klinisch-experimentelle Untersuchungen und erster klinischer Erfahrungsbericht über ein neues i.v. Hypnotikum Proceedings: G. Int. Fortbildungskurs für klin. Anästhesiologie Wien 21 - 25.5.1973
- 3 Doenicke, A., Wagner, E., Beetz, K.H. : Blutgasanalysen (arteriell) nach drei kurzwirkenden i.v. Hypnotika (Propanidid, Etomidate, Methohexithal), Anaesthesist 22, 353 (1973).
- 4 Doenicke, A., Kugler, J., Buchner, G., v. Denffer, J., Kalmar, L., Praetorius, B. : Zweite klinische Prüfung über das kurzwirkende i.v. Hypnotikum Etomidate, in Vorbereitung (in Druck 1974).

- 5 Doenicke A., Gabanyi, D., Lemce H., und Schürk - Bulich:
Kreislaufverhalten und Myokardfunktion nach drei kurz-
wirkenden i.v. - Hypnotika Etomidate, Methohexital,
Propanidid. Anaesthesist 23 , 108 (1974)
- 6 Doenicke ., J. Kugler, G. Penzel, M. Laub, L. Kalmar,
J. Kilian, und H. Bezecky: Hirnfunktion und Toleranzbreite
nach Etomidate, einem neuen barbituratfreien i.V.
applizierbaren Hypnotikum. Anaesthesist 22, 353 (1973)
- 7 Kettler, D.: Sauerstoffbedarf und Sauerstoffversorgung
des Herze ns in der Narkose. Anaesthesiologie und Wiederbe-
lebung 67, Berlin Heidelberg New York, Springer 1973
- 8 Godefroi, E.F. Janssen, P.A.S., Van der Eycken C.A.M.,
von Heertum A.H.M.T., Niemegieers, C.J.E.,:
J. med. chem. pharm. 8,220 (1965)
- 9 Doenicke A.m Kugler J., Etomidate - Zweite - Klinische
Prüfung eines neuen i.v. Hypnotikums. Unveröffentlicht.
- 10 Tomori Z., Widdicombe J.G.: Muscular, bronchomotor and
cardiovascular reflexes elicited by mechanical stimu-
lation of the repsiratory tract. J. Physiol.(Lond.)
200, 25, (1969)

- 11 Doenicke A., Kugler J., Spezielle Fragen über Narkotikum insbesondere über Etomidate. Symposium Unterpfaffenhofen 19.3.1973
- 12 Doenicke A., Wechselwirkung von i.v. Narkotika Lecture of the 13. Joint Meeting of German, Swiss and Austrian Anaesth. and Reanimation Societies Sep. 5.8.73 Linz
- 13 Doenicke, A.,: Klinisches Interview, Ärztliche Praxis Nr. 26 vom 13.4.1974
- 14 Doenicke A., et al: Etomidate ein neues i.v. Kurzhypnotikum zur Einleitung der Neurolaptanalgesie. Anaesthesiologie und Wiederbelegung 74, Bremen
- 15 Bronstein - Semendjajew "Taschenbuch der Mathematik" S. 511 - 512
- 16 Bartsch, "Mathematische Formeln" S. 449
- 17 Doenicke A., Kugler J.: Etomidate - Erste Klinische Prüfung eines neuen intravenösen Hypnotikums (unveröffentlicht).

- 18 Doenicke, A., Lorenz, W., Beigl, R., Bezecky, H.,
Uhlig, G., Kalmar, L., Praetorius, B., Mann, G:
Histamine release after intravenous application. of
short-acting hypnotics. A somparison of Etomidate Althesin
CT 1341 and Propanidid Brit. J. Anaesth. 45, Nr. 11 (1973)
- 19 Brückner, J.B., Gethmann, J.W., Patschke, D., Stojilkovic,
D., Tarnow, J., Weymar, A.: R. 26490 (Etomidate-Sulfat) -
ein neues intravenöses Anaesthikum - erste klinische
Erfahrungen. XIII . Gemeinsame Tagung der Deutschen,
Schweizerischen und Österreichischen Gesellschaft für
Anaesthesiologie und Reanimation. 5.-8. Sept. 1973.
- 20 Doenicke, A.: Persönliche Mitteilung
- 21 Hoffmeister, F., Pharmakolog. Untersuchungen zur
Wirkungsdauer von Kurzmarkotika. Ther. Bar. 39, 17.1967-
- 22 Henschel, W., Buhr, G.: Kreislaufuntersuchungen
während der Propanididnarkose. Anaesthesie und Wieder-
belebung 4, 227, 1968
- 23 Beer, R., Soga, D.: Die Beeinflussung der linksventriku-
lären Myokardkontraktilität und Hämodynamik durch Epontol.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 1973, Berlin Heidel-
berg, New York, Springer, (im Druck).

Abbildung 1

[illegible]

Abbildung 2

Anzahl der Narkosen n = 3609
in %

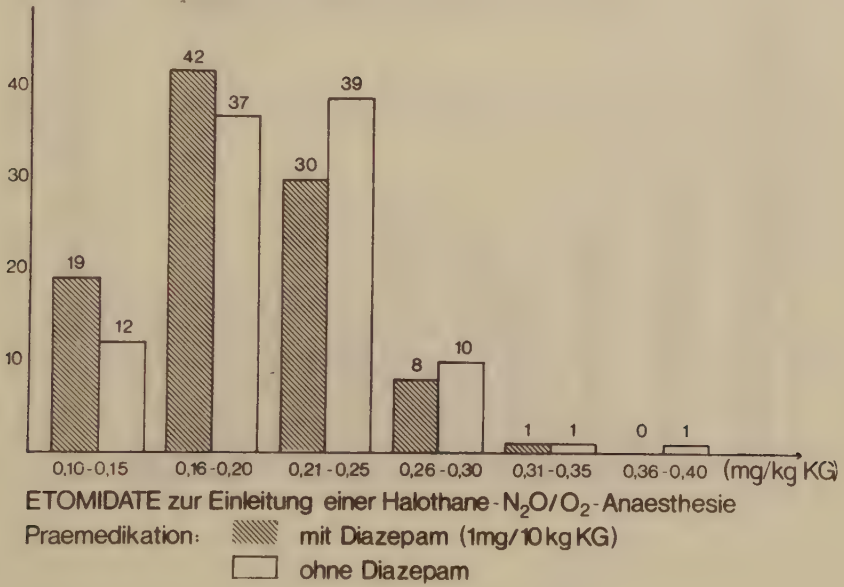


Abbildung 3

log in % n= 3609

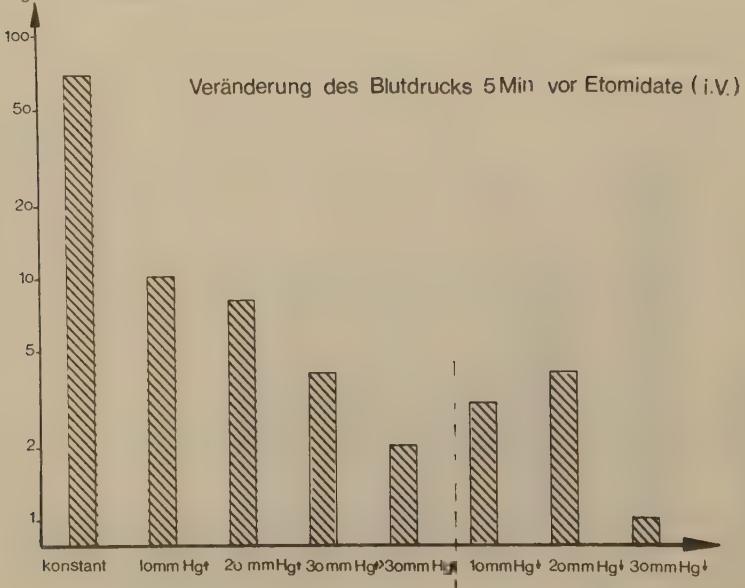


Abbildung 4

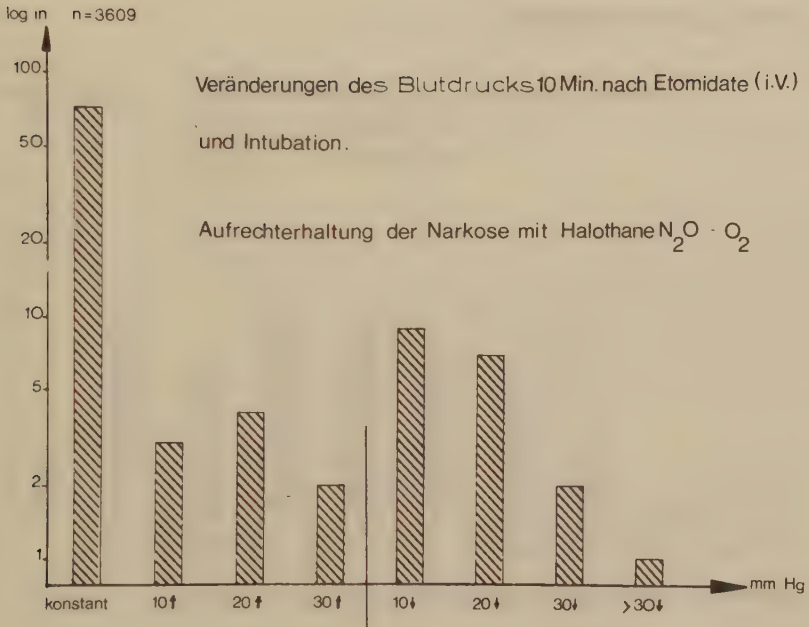


Abbildung 5

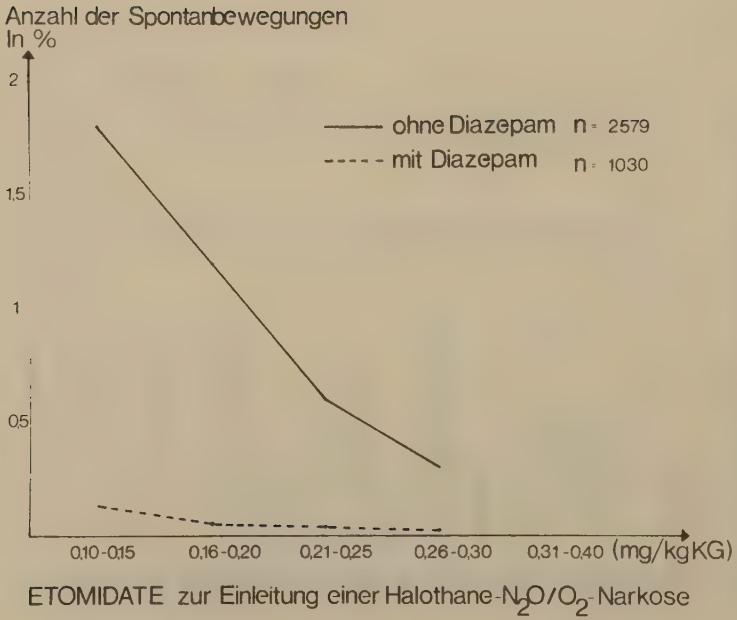


Abbildung 6

Altersverteilung von 3609 Etomidate - N_2O - O_2 -Halothane-Narkosen:

Anzahl in %

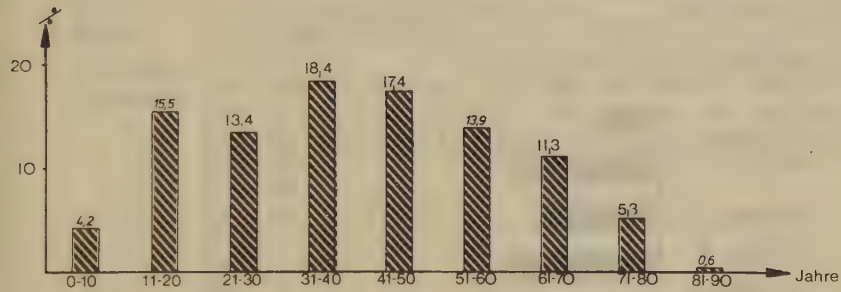


Abbildung 7

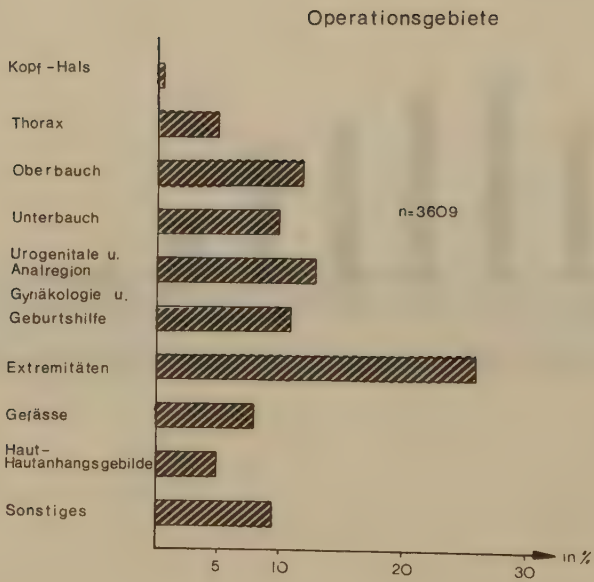


Abbildung 8

1 Atropin

2 Valium

3 Allobarin

4 Etomidate

5 Lysthenon

Prof. Dr. A. Doenicke - Munchen - Germany				Routine Anesthesia			
Datum	11.11.73	Name	Julius Herr	Etomidate/Epontol/Methohexital			
Stat./ambul.	Chit.	Alter	50 J.	Gewicht	75 kg	Dose	0.20 mg/kg
Inj. Zeit	60"	Erkrankung	ulcus-venos.	OP:	SPV + Pyloroplastik		
RR	120/70	130/70	135/70	140/80	140/80	140/80	140/80
Puls	70	80	100	100	100	100	100
Zeit	1.11.	2.11.	3.11.	4.11.	5.11.	6.11.	7.11.
RR	120/70						
Puls	90						
Zeit	12						
RR							
Puls							
Zeit							
RR							
Puls							
Zeit							
EKG	ja	EEG	ja	Muskelbewegungen	ja/nein	Tremor	ja/nein
Augenbewegungen	ja/nein			Hautrotung (Inj. stelle)	ja/nein		
				Hautrotung (Allg.)	ja/nein	nach Lysthenon	

Abbildung 9

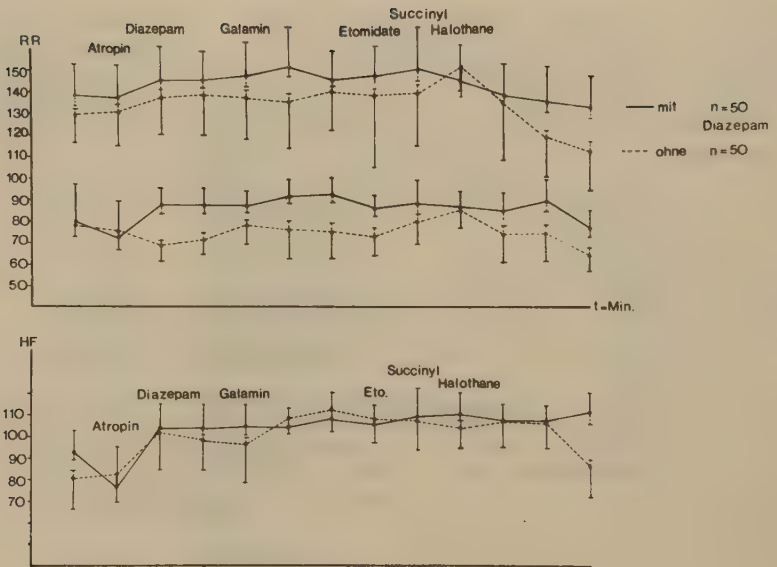


Abbildung 10

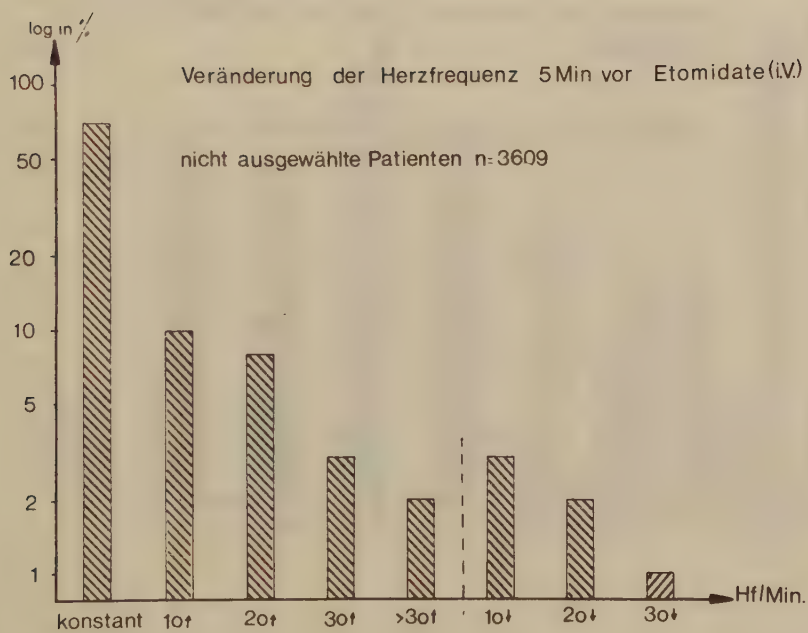


Abbildung 11

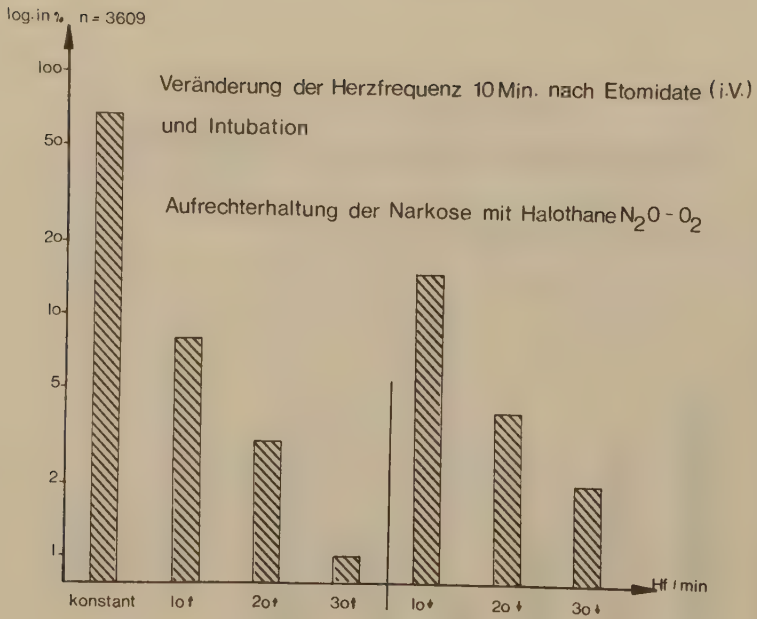


Abbildung 12

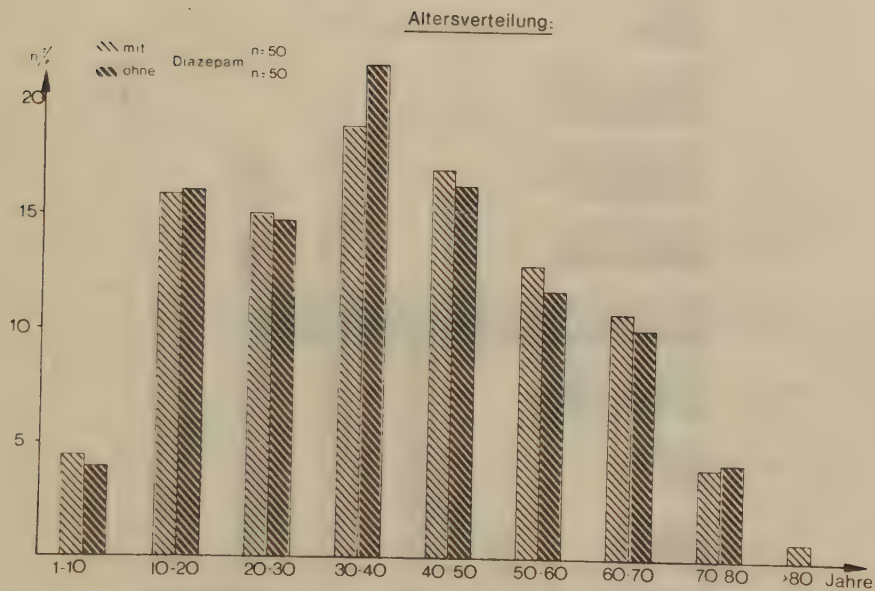


Abbildung 13

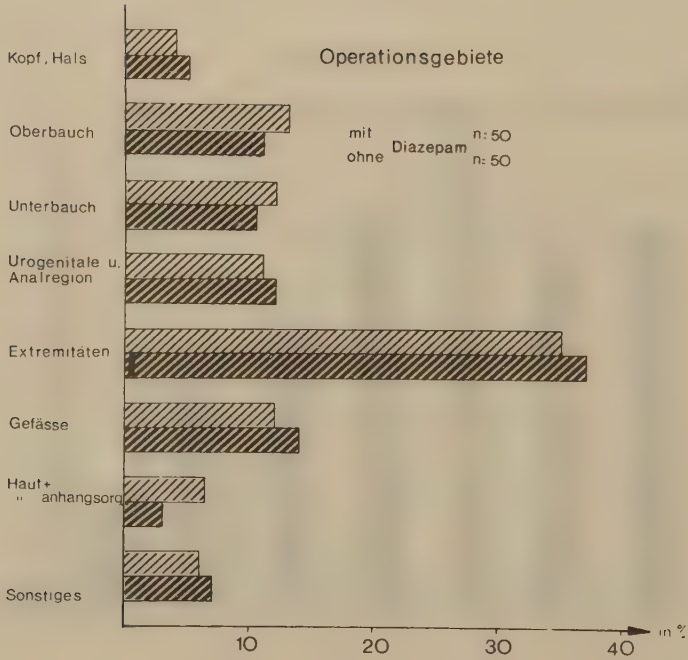


Abbildung 14

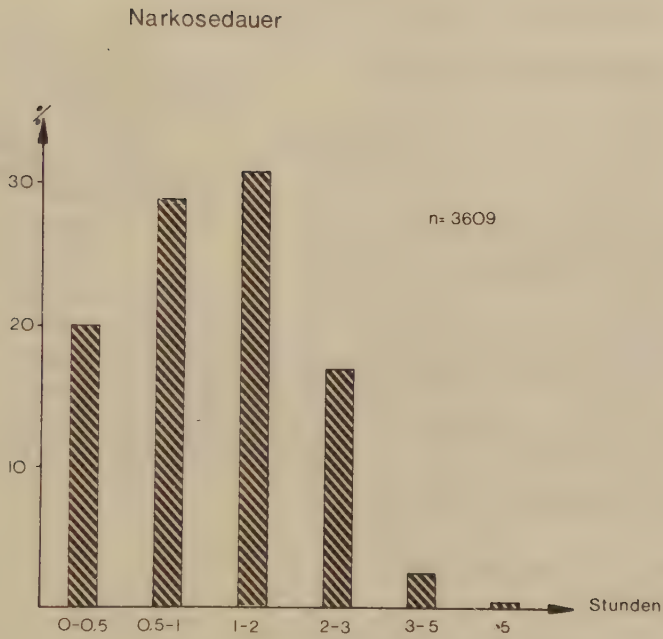


Tabelle 1

Gesamtzahl der untersuchten Patienten = 100
davon wurden 50 mit Valium 1 mg/10 kg praemediziert.

Festgestellt wurden:

Bei Patienten	<u>mit</u> Valium	<u>ohne</u> Valium
Bewegungen d. Patienten 1. - 3. Min nach Gabe d. Hypnotikums	2	16
davon Bewegungen d. Patienten nach d. 3. Min. nach Gabe d. Hypnotikums	1	1
Brennen an der Injektionsstelle	6	11
davon auf Befragung d. Patienten	3	7
Husten 1. - 3. Min. nach Injektion des Hypnotikums	0	1
Husten nach 3. Min. nach Injektion des Hypnotikums	0	1
Hautrötung (Allg) auf Suxamethonium	6	7
Exanthem auf Suxamethonium	0	1

Tabelle 2

Systolischer Blutdruck ohne Diazepam n = 50

	Mittelwert	Stand.Abweich.	Signifikanz
Ausgangswert	129,2157	13,0527	+
1. Minute = Atropin	130,2027	15,1123	+
2. Minute	127,2000	7,7680	+
3. Minute	138,4559	18,9315	+
4. Minute Galamin	137,9412	18,4115	+
5. Minute	135,5797	19,2036	++
6. Minute	140,4348	21,2348	+
7. Minute Etomidate	138,4000	18,8278	-
8. Minute Succinylcholin	139,5283	33,9437	+
9. Minute Halothane N ₂ O-O ₂	144,3166	14,2700	-
10. Minute Halothane N ₂ O-O ₂	135,3261	14,2752	+
11. Minute Halothane N ₂ O-O ₂	119,1304	26,9934	+
12. Minute Halothane N ₂ O-O ₂	112,2500	18,7408	+

- = nicht signifikant

+ = signifikant 2 P 0,05

++ = hochsignifikant 2 P 0,001

Tabelle 3

Diastolischer Blutdruck ohne Diazepam n = 50

	Mittelwert	Stand.Abweich.	Signifikanz
Ausgangswert	78,6364	4,0868	+
1. Minute Atropin	75,7692	9,9699	+
2. Minute	68,1000	7,4155	++
3. Minute	71,9000	7,1350	+
4. Minute Galamin	78,7179	9,0843	+
5. Minute	76,1000	13,8980	+
6. Minute	75,6250	12,4244	+
7. Minute Etomidate	73,0303	9,3183	+
8. Minute Succinylcholin	80,4545	10,8809	+
9. Minute Halotane N ₂ O-O ₂	82,0981	9,3808	+
10. Minute Halotane N ₂ O-O ₂	74,8980	13,4818	-
11. Minute Halotane N ₂ O-O ₂	75,4902	13,9734	+
12. Minute Halotane N ₂ O-O ₂	65,5102	6,9406	-

- = nicht signifikant

+ = signifikant 2 P 0,05

++ = hochsignifikant 2 P 0,001

Tabelle 4

Herzfrequenz ohne Diazepam n = 50

	Mittelwert	Stand.Abweich.	Signifikanz
Ausgangswert	80,2500	14,8720	+
1. Minute Atropin	82,3377	13,9686	+
2. Minute	101,1111	16,5450	++
3. Minute	98,9186	14,8668	+
4. Minute Galamin	96,7568	18,2656	+
5. Minute	108,5714	7,5592	+
6. Minute	113,1034	10,7250	+
7. Minute Etomidate	108,8462	11,1415	+
8. Minute Succinylcholin	107,7778	13,6330	-
9. Minute Halotane N ₂ O-O ₂	105,4789	12,2120	-
10. Minute Halotane N ₂ O-O ₂	107,1739	12,4120	+
11. Minute Halotane N ₂ O-O ₂	106,5909	12,9297	+
12. Minute Halotane N ₂ O-O ₂	86,2000	14,4123	-

- = nicht signifikant

+ = signifikant 2 P 0,05

++ = hochsignifikant 2 P 0,001

Tabelle 5

Systolischer Blutdruck mit Diazepam n = 50

	Mittelwert	Stand.Abweich.	Signifikanz
Ausgangswert	138,0952	14,5230	+
1. Minute Atropin	137,5000	15,6423	+
2. Minute Diazepam	145,5102	15,2836	+
3. Minute	145,2174	13,7823	+
4. Minute Galamin	147,7083	15,0516	++
5. Minute	151,2500	18,1265	+
6. Minute	145,5319	13,8012	+
7. Minute Etomidate	146,0786	14,2938	+
8. Minute Succinylcholin	150,5660	19,2569	++
9. Minute Halotane N ₂ O-O ₂	145,3488	16,2347	-
10. Minute Halotane N ₂ O-O ₂	138,8636	13,5055	+
11. Minute Halotane N ₂ O-O ₂	135,6000	16,8014	+
12. Minute Halotane N ₂ O-O ₂	132,2222	14,7539	+

- = nicht signifikant

+ = signifikant 2 P 0,05

++ = hochsignifikant 2 P 0,001

Tabelle 6

Diastolischer Blutdruck mit Diazepam n = 50

	Mittelwert	Stand.Abweich.	Signifikanz
Ausgangswert	79,3902	17,8711	-
1. Minute Atropin	72,8571	17,0376	-
2. Minute Diazepam	87,1111	8,6923	-
3. Minute	87,1429	8,1650	+
4. Minute Galamin	87,0213	7,1975	+
5. Minute	91,7722	8,4367	+
6. Minute	92,0732	8,2758	+
7. Minute Etomidate	86,2500	6,3998	+
8. Minute Succinylcholin	88,6047	11,2507	++
9. Minute Halotane N ₂ O-O ₂	86,4444	7,1209	+
10. Minute Halotane N ₂ O-O ₂	84,5946	8,6905	++
11. Minute Halotane N ₂ O-O ₂	89,2754	10,6161	+
12. Minute Halotane N ₂ O-O ₂	74,0909	8,5407	-

- = nicht signifikant

+ = signifikant 2 P 0,05

++ = hochsignifikant 2 P 0,001

Tabelle 7

Herzfrequenz mit Diazepam n = 50

	Mittelwert	Stand.Abweich.	Signifikanz
Ausgangswert	92,9268	10,7805	+
1. Minute Atropin	77,1942	18,0991	+
2. Minute Diazepam	103,6364	11,8304	+
3. Minute	103,1818	11,7677	+
4. Minute Galamin	104,3902	10,9656	+
5. Minute	104,3590	9,4018	+
6. Minute	108,9063	12,0997	+
7. Minute Etomidate	105,3846	9,4162	+
8. Minute Succinylcholin	109,4555	13,5250	++
9. Minute Halotane N ₂ O-O ₂	110,2128	10,3187	+
10. Minute Halotane N ₂ O-O ₂	107,3333	7,1985	+
11. Minute Halotane N ₂ O-O ₂	107,1429	7,7415	+
12. Minute Halotane N ₂ O-O ₂	111,7105	9,2935	-

- = nicht signifikant

+ = signifikant 2 P 0,05

++ = hochsignifikant 2 P 0,001

Lebenslauf

Ich, Hans Detloff Schulz-Merkel, wurde am 29.1.1945 in Neustadt/Schw. als Sohn des Dr.med. Jochen Schulz-Merkel, heute Medizinaldirektor in Marktoberdorf, und seiner Frau Ilse, geb. von Oven, geboren.

1952 trat ich in die Volksschule Marktoberdorf ein. 1957 besuchte ich dann das hum. Gymnasium Kaufbeuren, von wo ich in das Internat nach Uffenheim umschulte, an dem ich auch 1968 das Abitur am humanistischen Gymnasium bestand.

Ich studierte zunächst 1 Semester Naturwissenschaften, ehe ich im SS 1969 mit dem Studium der Medizin beginnen konnte. Am 6.10.1970 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung, am 3.7.1972 die ärztliche Vorprüfung.

Im Juli 1971 trat ich als Sanitätsoffiziersanwärter in die Bundeswehr ein. Im Dezember 1971 heiratete ich meine Frau Hannelore geb. Simon. Im Juli 1972 wurde unsere Tochter Ines, im April 1975 unser Sohn Arno geboren.

Während meines Studiums widmete ich mich dem corpsstudentischen Brauchtum.

